



EPO4/12541

REC'D 25 NOV 2004

WIPO

PCT

05.11.2004

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

27 NOV 2003

75 INPI PARIS 34 SP

0313952

27 NOV. 2003

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2, Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

Vos références pour ce dossier

BFF 03P0293

(facultatif)

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

☐

ou demande de certificat d'utilité initiale

☐

Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale

☐

Date

Date

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés de phénoxyacétamides et leur utilisation pour la préparation de diphénylamines.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

572028033

Code APE-NAF

Domicile

Rue

37, Rue Saint-Romain

ou
siège

Code postal et ville

69008 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

27 NOV 2003

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0313952

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

08 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

CABINET LAVOIX

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

2 Place d'Estienne d'Orves

Code postal et ville

75441 PARIS CEDEX 09

Pays

FRANCE

N° de téléphone (facultatif)

01 53 20 14 20

N° de télécopie (facultatif)

01 48 74 54 56

Adresse électronique (facultatif)

brevets@cabinet-lavoix.com

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒
☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐

La déclaration de conformité de la liste de

☐

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés phénoxyacétamides et leur utilisation pour préparer des diphenylamines.

Des diphenylamines antioxydantes, notamment à intérêt thérapeutique, ont été décrites précédemment dans FR 2 815 030 ou WO 02/28820.

5 La synthèse des diphenylamines a été précédemment décrite par couplage d'un halogénure aromatique avec une amine aromatique en présence de dérivés du palladium (Prashad M. et al., *J. Org. Chem.* (2000) 65, 2612-1614 ; Sadighi J. P., Harris M. C., Buchwald S. L., *Tetrahedron Lett.* (1998) 39, 5327-5330 ; Yang B. H., Buchwald S. L., *J. Organomet. Chem.* (1999) 576, 125-146 ; Hartig J. F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1998) 37, 2046-2067).

D'autres méthodes utilisent des couplages via des dérivés arylmagnésium (Sapountzis I., Knockel P., *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 9390).

Toutefois, les procédés décrits présentent des rendements faibles, utilisent des catalyseurs onéreux, comme les dérivés du palladium et ses ligands, tels que les BINAP, et dont les traces sont difficiles à éliminer dans les produits obtenus, ou
15 nécessitant l'utilisation de réactifs qui sont sensibles à l'humidité.

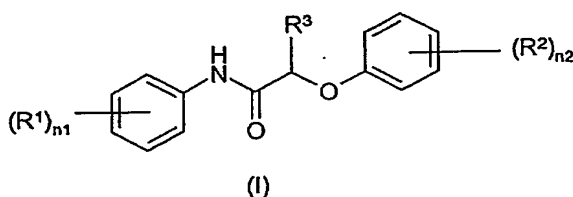
Le réarrangement de Smiles, décrit notamment par Levi et al, *J. Chem. Soc.*, 1931, 3264, permet de préparer des diphenylamines facilement, avec de bons rendements, tout en évitant les problèmes mentionnés ci-dessus.

20 Cependant, la préparation des diphenylamines discutés plus haut par le réarrangement de Smiles nécessite des intermédiaires phénoxyacétamides spécifiques, qui n'ont pas été décrits jusqu'à présent.

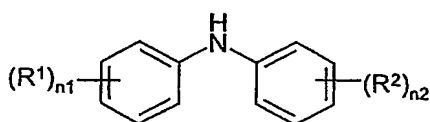
Les inventeurs ont maintenant synthétisé les dérivés phénoxyacétamides correspondants permettant de préparer les dérivés diphenylamines désirés.

25

Par conséquent, la présente invention concerne les phénoxyacétamides de formule (I)



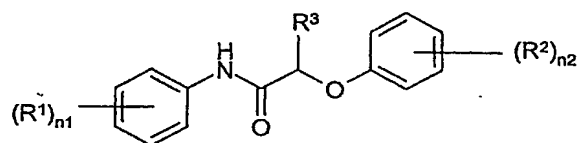
leur utilisation pour préparer des diphenylamines correspondantes de formule (II)



(II)

ainsi que le procédé de préparation desdits dérivés de formule (I).

Dans la formule générale (I) :



(I)

R^1 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment parmi -Hal, -O-Alk, -N(Alk)₂, -NH-C(=O)-Alk, -O-C-Hal₃, -NO₂, -NH₂, -NHAlk, -C(=O)Hal, -C(=O)OAlk, -OH, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHAlk, -C(=O)-N(Alk)₂, -NH-(C=O)-OAlk, -H, -CN, -Alk, -C(=O)Alk, -NAlk-CO-OAlk, -NAlk₂ ;

n_1 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;

R^2 , identiques ou différents, choisis indépendamment parmi -X-(C=O)-Y-(A)_n, -CN ;

n_2 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;

$n \equiv 0$ quand $Y=Hal$; $n \equiv 1$ quand $Y=O$ ou $n=2$ quand $Y=N$;

X = liaison ou -Alk- ;

Y = -O-, -N-, Hal ;

A = -H, -Alk, -Alk-Ar, -Alk-Het, -Ar, -Het, Ar et Het pouvant être éventuellement substitué par Hal, Het ;

R^3 = -H, -Alk, -NAlk₂, -NHAlk, -NH₂

ainsi que leurs sels d'addition,

À l'exception des composés pour lesquels :

- $R^3 = -H$, $n1 = 4$ et $R^1 = (2-OH, 3,5-diCl, 4-Me)$

• $R^2 = 4-(-COOMe)$, $n2 = 1$, $n1 = 1$ et

- $R^3 = H$, $R^1 = H$, $2-(C(=O)-CH_3)$

5 De préférence, $R^1 = -Hal$, $-O-Alk$, $-N(Alk)_2$, $-NH-C(=O)-Alk$, $-O-C-Hal_3$, $-NO_2$.

De préférence, $n1 = 1$.

De préférence, $R^2 = -(C=O)-NH_2$, $-COOH$, $-COHal$, $-(C=O)-OAlk$, $-CN$,

$-(C=O)-NH-Het$, $-(C=O)-NH-Alk-Het$, $-Alk-(C=O)-NH-Phe$, $-Alk-(C=O)-NH-Het$,
 $-Alk-(C=O)-NH-Phe-Hal$, $-Alk-(C=O)-NH-Phe-Het$.

10 De préférence, $n2 = 1$.

De préférence, $R^3 = -H$, $-Alk$.

Encore plus préférentiellement, - $R^1 = -F$, $-Cl$, $-O-Me$, $-NMe_2$, $-NH-C(=O)-Me$,
 $-O-CF_3$, $-NO_2$.

15 Encore plus préférentiellement, $n1 = 1$.

Encore plus préférentiellement, $R^2 = -CN$, $-COOH$, $-COCl$, $-(C=O)-OMe$,

$-(C=O)-OEt$, $-(C=O)-NH_2$, $-CH_2-C(=O)-NH-Py$, $-(C=O)-NH-Py$, $-(C=O)-NH-(CH_2)_3-Im$,
 $-CH_2-(C=O)-NH-Phe$, $-CH_2-(C=O)-NH-Phe-F$, $-CH_2-(C=O)-NH-Phe-Morph$.

Encore plus préférentiellement, $n2 = 1$.

20 Encore plus préférentiellement, $R^3 = -H$, Et .

A titre particulièrement avantageux, on préfère les composés suivants :

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-N-pyridin-3-ylbenzamide

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

25 Acide 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque

Chlorure de 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoyle

2-(4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthyl}phénoxy)-N-2-méthoxyphényl)-acétamide

2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-4-morpholin-4-ylphényl)acétamide

30 2-[4-(2-anilino-2-oxoéthyl)phénoxy]-N-(4-méthoxyphényl)acétamide

2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-pyridin-3-yl-éthanamide

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle

- N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-{2-[(méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide
 4-{2-[(4-Diméthylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 4-{2-[(4-N-acétylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 4-(2-oxo-2-{[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}éthoxy)benzamide
 5 2-(4-cyanophénoxy-N-[4-(trifluorométhoxy)phényl]acétamide
 4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide
 4-{2-[(4-nitrophényl)amino]-2-oxoéthoxy}(benzamide
 4-{2-[(3-chlorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 10 4-(1-{[(4-fluorophényl)amino]carbonyl}propoxy)benzoate de méthyle
 ainsi que leurs sels d'addition.

De préférence, les composés suivants ne font pas partie de l'invention :

- $R^1 = 4-(C=O)-OEt$, $n_1 = 1$, $R^2 = 4-(-CH_2-(C=O)-OEt)$, $n_2 = 1$ et $R^3 = -Me$;
- 15 • $R^2 = -CN$ en position 4 (4-CN), $n_2 = 1$, et
 - $R^3 = H$, $n_1 = 1$ et $R^1 = 2-, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 3-OMe, 4-Ome ; 4-OEt, 2-Me ; 3-Me$ ou $4-Me$; ou
 - $R^3 = H$, $n_1 = 2$ et $R^1 = (2,3-diCl) ; (2, 4-diCl) ; (3,4-diCl) ; (3,5-diCl) ; (3-Cl, 4-F) ; (2-NO_2, 4-OEt) ;$ ou $(2,3-diMe) ; (2,5-diMe) ; (2,6-diMe) ; (3,4-diMe) ; (3,5-diMe) ;$
 - 20 $(2-Me ; 3-Cl) ; (2-Me, 4-Cl) ; (3-Cl, 4-Me) ; (3-Me, 4-Br).$
 - $R^3 = Me$, $n_1 = 1$ et $R^1 = -(C=O)-OEt$;
 - $R^3 = H$, $n_1 = 3$ et $R^1 = 2,4,6-triMe$;
- $R^2 = 4-(-(C=O)-N(H)-Et-Phe)$, $n_2 = 1$, $R^3 = H$, et
 - $n_1 = 1$ et $R^1 = 4-Cl, 4-F, 2-Cl, 2-OEt, 2-nBu, 2-iPr, 2-Et, 4-Et, 4-Me$, ou
 - 25 - $n_1 = 2$ et $R^1 = (3,5-diCl) ; (2-Me, 3-Cl) ; (2,6-diEt) ; (3-Me, 5-Cl) ; (2,3-diMe) ; (2,4-diMe) ;$

$R^2 = -CH_2COOH$ et $n_2 = 1$ et

Selon la présente invention, on entend par « Alk » un groupe hydrocarboné aliphatique, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone dans la chaîne ; ledit substituant « Alk » pouvant comprendre une ou plusieurs insaturations ; de préférence, « Alk » représente un groupement alkyle, alcényle ou alcynyle.

Des exemples type de groupes alkyle comprennent le méthyle, l'éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle et chacun de leurs dérivés iso, sec, tert correspondants.

Des exemples type de groupes alcényle comprennent l'éthényle, le propényle, le butényle, le pentényle, l'hexényle, l'heptényle, l'octényle et chacun de leurs dérivés iso, sec tert correspondants.

Des exemples type d'alcynyle comprennent l'éthynyle, le propényle, le butynyle, le pentynyle, l'héxynyle et chacun de leurs dérivés iso, sec, tert correspondants.

De préférence, « Alk » désigne les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle.

Le terme « Alk » comprend également les dérivés alkylène, alcénylène, alcynylène correspondants.

Le terme « Ar » désigne un système cyclique, monocyclique ou multicyclique, de préférence bicyclique, aromatique, hydrocarboné ou hétéroaryle, comprenant de 6 à 14 atomes de carbone, de préférence entre 6 et 10 atomes de carbone.

Des exemples type de groupe aryle comprennent le phényle ou le naphthyle.

« Aromatique » désigne un aryle hydrocarboné ou hétéroaryle, cycliquement conjugué, qui obéit à la règle de Huckel et/ou avec une stabilité due à une délocalisation sensiblement supérieure à celle d'une structure localisée hypothétique.

Le terme « Hal » désigne les substituants fluoro, chloro, bromo ou iodo. Le fluoro, le chloro sont préférés.

Le terme « Het » désigne un système de cycle monocyclique ou multicyclique, de préférence bicyclique, hétéroaryle aromatique ou hétérocyclique non aromatique, comprenant entre 5 et 14 atomes de carbone, de préférence entre 5 et 10 atomes de carbone, dans lequel un ou plusieurs atomes dans le système du cycle sont un ou des hétéroéléments, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. De préférence, le cycle contient 5 ou 6 atomes.

Les groupes hétéroaryle préférés comprennent le furyle, pyranyle, benzofuranyle, chroményle, xanthényle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle,

oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolyle, indazolyle, purinyle, quinolizinyle, quinolyle, phthalazinyle, naphthyridinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, cinnolynyle, le thiényle, l'isothiazolyle, le furazanyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényle, le thiénopyridyle, le thiénopyrimidinyle, le pyrrolopyridyle, l'imidazopyridyle, le benzo-azaindole, le 1,2,4-triazinyle, le benzthiazolyle, l'indolizinyle, l'isoxazolyle, l'isoquinolynyle, l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le quinolynyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le thiényle et le triazolyle.

Des substituants hétérocycliques non aromatiques comprennent notamment le pipéridyle, le pyrrolidinyle, le pipérazinyle, le morpholynyle, le thiomorpholynyle, le thiazolidinyle, le 1,3-dioxolanyle, le 1,4-dioxanyle, le tétrahydrofuranyle, le tétrahydrothiophényle, le tétrahydrothiopyranyle, et similaires.

Le terme « Phe » désigne le groupe phényle.

Le terme « Py » désigne le substituant pyridyle.

Le terme « Morph » désigne le substituant morpholynyle.

L'expression « sels d'addition » fait référence aux sels, organiques ou inorganiques, d'addition de bases ou d'acides des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la

purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide, on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphthoates, acides

réagir séparément le composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et métalliques. Les sels métalliques adaptés comprennent les sels de sodium, potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc. Les sels d'addition aminés de base adaptés sont préparés à partir d'amines qui ont une alcalinité suffisante pour former un sel stable, et de préférence comprennent les amines qui sont souvent utilisées en chimie médicinale en raison de leur faible toxicité et de leur acceptabilité pour l'usage médical : ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzyléthylènediamine, chloroprocaine, diéthanolamine, procaine, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminomethane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, dehydroabietylamine, N-éthylpiperidine, benzylamine, tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, éthylamine, acides aminés de base, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

Selon un second aspect, l'invention concerne également l'utilisation des phénoxyacétamides de formule (I) pour la préparation de diphénylamine de formule (II) décrites plus haut, dans lesquelles

- 25 R^1 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment parmi -Hal, -O-Alk, -N(Alk)₂, -NH-C(=O)-Alk, -O-C-Hal₃, -NO₂, -NH₂, -NHAlk, -COOH, -C(=O)Hal, -C(=O)OAlk, -OH, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHAlk, -C(=O)-N(Alk)₂, -NH-C(=O)-OAlk, -H, -CN, -Alk, -C(=O)Alk, -NAlk-CO-OAlk, -NAlk₂ ;
 n_1 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;
 30 R^2 , identiques ou différents, choisis indépendamment parmi -X-(C=O)-Y-(A)_n, -CN ;
 n_2 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;

$n = 0$ quand $Y = \text{Hal}$; $n = 1$ quand $Y = \text{O}$ ou $n = 2$ quand $Y = \text{N}$;

$X = \text{liaison}$ ou $-\text{Alk}-$;

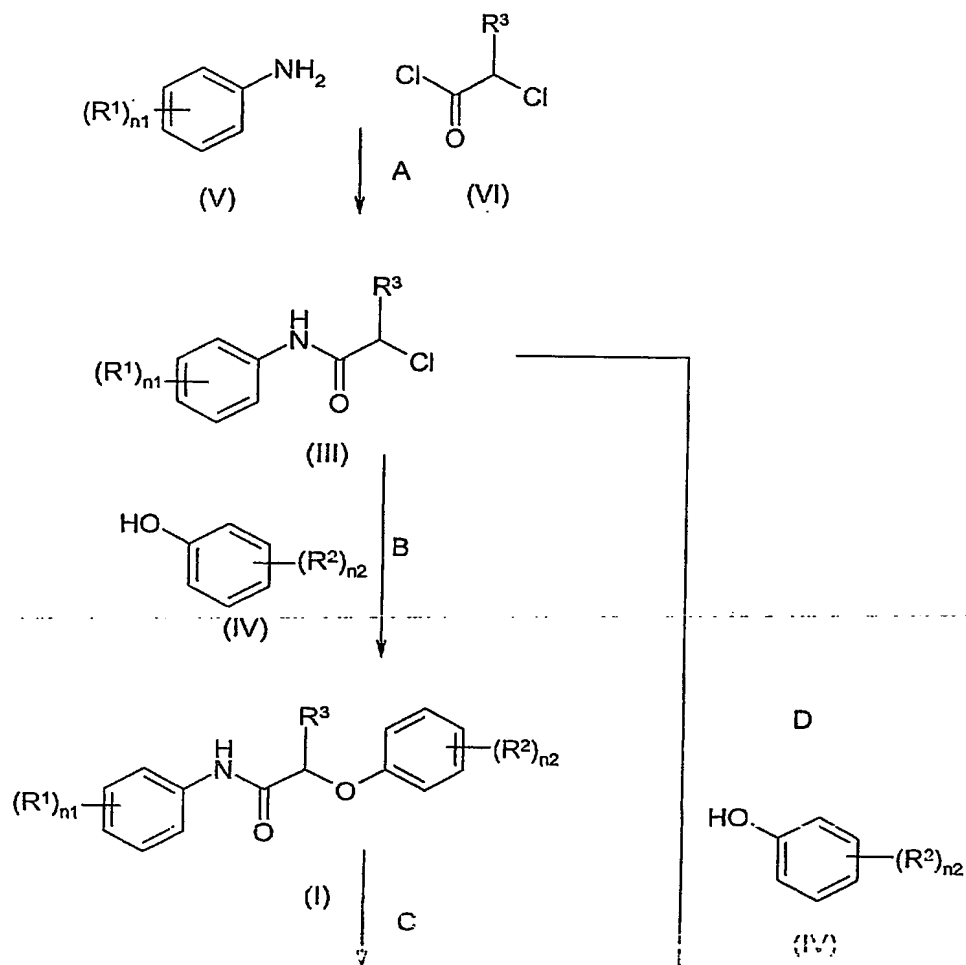
$Y = -\text{O}-, -\text{N}-, \text{Hal}$;

$A = -\text{H}, -\text{Alk}, -\text{Alk-Ar}, -\text{Alk-Het}, -\text{Ar}, -\text{Het}, \text{Ar}$ et Het pouvant être éventuellement

5 substitué par $\text{Het}, -\text{Hal}$

$R^3 = -\text{H}, -\text{Alk}, -\text{NAlk}_2, -\text{NHAik}, -\text{NH}_2$

ainsi que selon les définitions de $R^1, R^2, R^3, n_1, n_2, x, y, n, A$ définies ci-avant, selon le schéma ci-dessous :



Le procédé de préparation correspondant des composés (II) à partir des composés (I) fait également partie de la présente invention.

Selon une première variante, le procédé de préparation desdites diphenylamines à partir des phénoxyacétamides de l'invention met en œuvre le réarrangement de Smiles (Voie C). Cette réaction peut être effectuée par application ou adaptation des méthodes décrites par Lévy et al., *J. Chem. Soc.* 1931, 3264, ou Evans et al., *J. Chem. Soc.* 1935, 181 ; 1936, 329, ou encore dans *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 931-934, WO 92/22522, US 5 475 139, *Synthesis*, 1977, 31-33 ou *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 5140-43.

Le réarrangement de Smiles est une substitution aromatique nucléophile intramoléculaire aboutissant à la migration d'un système aromatique d'un hétéroatome à l'autre. Généralement, cette réaction est effectuée sous agitation en milieu alcalin, éventuellement chauffé, si nécessaire. Préférentiellement, les bases utilisées incluent les bases fortes, telles que la soude ou encore l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de potassium, ainsi que l'hydruire de potassium, hydruire de sodium, carbonate de sodium, hydrogénocarbonate de sodium, méthylate ou éthylate de sodium, phénolate de sodium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, ammoniacque, éthylènediamine, diéthylamine, pyrazine, hydroxyde de tétraméthyle ammonium, triéthylamine, etc.

La réaction est généralement conduite sous agitation, à température comprise entre 70° et 160°, de préférence entre 130° et 150°, pendant un temps suffisant pour atteindre un taux de réaction acceptable, généralement entre 1 et 10 heures, de préférence entre 5 et 7 heures. Bien entendu, la réaction peut également être conduite par paliers, en chauffant à des températures différentes pendant des durées plus brèves, par exemple par tranches de 2 heures, à 70°, suivies de 2 heures à 100°.

En général, tout type de solvant peut être utilisé, étant entendu qu'il ne doit pas avoir d'effet contraire sur la conduite de la réaction ou sur les réactifs utilisés. Les exemples de solvants adéquats incluent notamment les hydrocarbures, aromatiques, aliphatiques ou cycliques, tels que l'hexane, le cyclohexane, le benzène, le toluène ou le xylène ; les amides, tels que le diméthylformamide ; ainsi que les éthers, tels

que le diéthyléther ou le tétrahydrofurane, ou encore le diméthylsulfoxyde, dioxane. De préférence, la réaction est effectuée en présence de diméthylformamide.

Selon une variante du procédé selon l'invention, les diphénylamines de formule (II) peuvent être obtenues *in situ*, à partir des réactifs de départ III et IV, sans
5 nécessairement isoler les phénoxyacétamides de formule I obtenues (voie D) intermédiairement. Ceci permet d'accéder rapidement aux composés (II).

Les diphénylamines ainsi préparées peuvent être obtenues du mélange réactionnel par tous les moyens conventionnels connus en soi. Par exemple, les
10 composés peuvent être extraits par distillation du solvant du mélange réactionnel ou, si nécessaire, après distillation du solvant du mélange réactionnel, le résidu obtenu peut être extrait au moyen d'eau et d'un solvant organique immiscible à l'eau, tel que l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, le dichlorométhane, etc. Les phases organiques récupérées sont rassemblées puis lavées et séchées sur un sel hygroscopique, par
15 exemple Na_2SO_4 , avant d'être concentrées sous vide.

Egalement, le produit peut, si nécessaire, être également purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la reprecipitation, les techniques de chromatographie, telles que la chromatographie sur colonne ou CCM préparative.

Si nécessaire, les sels d'addition peuvent également être formés à partir des
20 diphénylamines, par réaction de la base libre avec un acide approprié, par des méthodes connues en soi. Si nécessaire, les diphénylamines peuvent être générées à partir de leurs sels d'addition par traitement avec une base, telle que le bicarbonate de sodium aqueux, l'ammoniaque aqueux ou la soude.

25 Selon un autre aspect, l'invention concerne également le procédé de préparation des phénoxyacétamides de formule (I) à partir des composés de formules (III) et (IV) selon le schéma réactionnel selon (E) indiqué plus haut.

En général, tout type de solvant peut être utilisé, étant entendu qu'il ne doit pas avoir d'effet contraire sur la conduite de la réaction ou sur les réactifs utilisés. Les exemples de solvants adéquats incluent notamment les hydrocarbures, aromatiques, aliphatiques ou cycliques, tels que l'hexane, le cyclohexane, le benzène, le toluène ou le xylène ; les amides, tels que le diméthylformamide ; ainsi que les éthers, tels que le diéthyléther ou le tétrahydrofuranne. De préférence, la réaction est effectuée en présence de diméthylformamide.

La réaction peut être effectuée sur une large gamme de températures et la température précise n'est pas critique selon l'invention. En général, il est approprié d'effectuer la réaction à une température comprise entre 10° et 150°, de préférence entre la température ambiante et 130°. Le temps nécessaire à la réaction peut varier largement en fonction de différents facteurs, par exemples la température de réaction ou la nature des réactifs. Toutefois, lorsque la réaction est effectuée dans les conditions préconisées ci-dessus, une période comprise entre une demi-heure et 6 heures suffit généralement, de préférence entre 1 et 3 heures.

Généralement, cette réaction est effectuée en milieu alcalin et éventuellement chauffée, si nécessaire. Préférentiellement, les bases utilisées incluent les bases fortes, telles que la soude ou encore l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de potassium, ainsi que hydrure de potassium, hydrure de sodium, carbonate de sodium, hydrogénocarbonate de sodium, méthylate ou éthylate de sodium, phénolate de sodium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, ammoniacque, éthylènediamine, diéthylamine, pyrazine, hydroxyde de tétraméthyle ammonium, triéthylamine, etc.

A l'issue de cette réaction, les composés de formule générale (I) peuvent être extraits et/ou purifiés par adaptation ou application des méthodes décrites plus haut.

Généralement, les composés de formule générale (III) et (IV) sont disponibles commercialement.

Si nécessaire, les composés de formule générale (III) et (IV) peuvent être synthétisés par des méthodes connues en soi.

Par exemple, le composé de formule générale (III) peut être obtenu à partir des composés de formule générale (V) et (VI) selon la voie A du schéma indiqué plus haut.

Cette réaction est généralement conduite pendant une durée de 1 à 16 heures, de préférence 3 à 6 heures, sous agitation, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène, à température comprise entre 15 et la température d'ébullition du solvant, de préférence entre 20 et 30°C, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diméthylaminophényle, ou toute autre méthode par application ou adaptation de méthodes connues en soi. Dans ce qui précède et ce qui suit, les réactions selon l'invention peuvent être généralement réalisées par application ou adaptation des méthodes décrites dans la littérature, par exemple celle décrite par Laroque dans *Comprehensive Organic Transformation*, VCH Pub, 1989.

Si nécessaire, dans les réactions discutées ci-avant, les groupes réactifs fonctionnels peuvent être protégés au moyen de groupes protecteurs, notamment ceux décrits par Green et Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991, ou McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Les composés de l'invention peuvent contenir des centres d'asymétrie. Ces centres asymétriques peuvent indépendamment être dans la configuration R ou dans la configuration S. Les différents stéréoisomères ou mélanges racémiques font également partie de la présente invention.

Les composés de l'invention peuvent également présenter un isomérisme géométrique ou des formes tautomères. De tels isomères font également partie de la présente invention. Généralement, ces isomères peuvent être séparés de mélanges, par application ou adaptation de méthodes connues en soi, par exemple les techniques chromatographiques ou de recristallisation ou ils peuvent également être

utilisés sans séparation des isomères stéréoisomères à l'état de mélanges.

Il est à noter que les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de sels.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de sels.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

Les exemples 1 à 6 illustrent la voie B + C ; les exemples 7 à 18 illustrent la voie D. La voie D a été réalisée par la mise en œuvre de deux réactions successives
5 de type « one pot » sans isoler le produit (I) intermédiairement formé afin de faciliter l'accès au produit (II).

(diméthyl- α) : 3,6 (3H, s) ; 6,8-7,0 (4H, m) ; 7,1 (2H, m) ; 7,3 (1H, m) ; 7,6

EXEMPLE 24-[(4-Méthoxyphényl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

a) 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

A une solution de 0,71 g (4,67 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de méthyle
 5 dans 10 ml de DMF, on ajoute 2,26 g (13,4 mmoles) de carbonate de potassium,
 puis une solution de 0,94 g (4,2 mmoles) de 2-chloro-N-(4-méthoxyphényl)acétamide
 dans 7 ml de DMF. Le mélange est chauffé 1,5 heure à 120°C. Après
 refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par l'acétate
 d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur
 10 Na₂SO₄. Après concentration sous vide, on obtient un solide pâteux qui est
 recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-heptane pour donner 0,733 g du
 produit attendu.

Rendement : 55,5 %

RMN :

15 (dmso-d₆) : 3,7 (3H, s) ; 3,8 (3H, s) ; 4,8 (2H, s) ; 6,9 (2H, m) ; 7,1 (2H, m) ; 7,5
 (2H, m) ; 7,9 (2H, m) ; 10,0 (1H, s)

b) Acide 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque

A une solution de 0,72 g (2,28 mmoles) de l'ester préparé dans l'exemple 2a
 20 dans 23 ml d'éthanol, on ajoute 0,256 g (4,57 mmoles) de KOH dissoute dans 23 ml
 d'eau. Le mélange est porté à reflux 2 heures avant d'être concentré sous vide. Le
 résidu repris par 50 ml d'eau est lavé par l'éther éthylique (2 x 50 ml). La phase
 aqueuse est acidifiée par l'acide acétique à pH compris entre 3 et 4. Le précipité
 formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,48 g du composé
 25 attendu.

Rendement : 69,8 %

RMN :

(dmso-d₆) : 3,7 (3H, s) ; 4,75 (2H, s) ; 6,9 (2H, m) ; 7,0 (2H, m) ; 7,5 (2H, m) ;
 7,9 (2H, m) ; 10,0 (1H, s) ; 12,65 (1H, s large).

c) Chlorure de 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoyle

Un mélange de 0,475 g (1,58 mmoles) de l'acide préparé dans l'exemple 2b et de 2 ml de chlorure de thionyle est porté 2 heures à reflux. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous vide pour donner 0,55 g d'un solide pâteux, utilisé sans purification.

d) 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-N-pyridin-3-yl benzamide

A une solution composée de 0,148 g (1,58 mmoles) de 3-aminopyridine, de 0,44 ml (3,15 mmoles) de triéthylamine et de 1,58 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, en maintenant à 10°C, une solution de 0,5 g (1,58 mmoles) du chlorure d'acide préparé dans l'exemple 2c. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans l'eau et extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide pour donner 0,523 g du composé attendu, identique à celui obtenu dans l'exemple 1a.

Rendement : 88 %

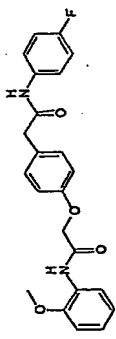
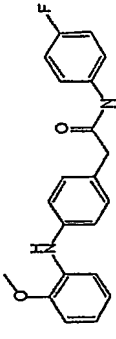
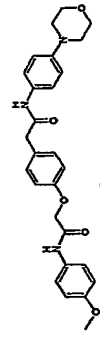
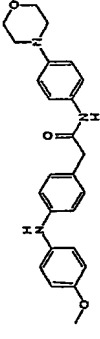
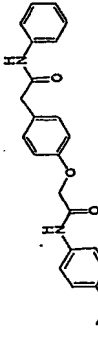
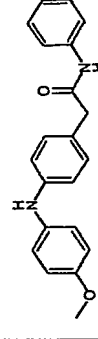
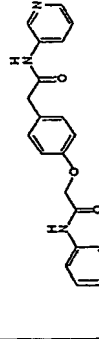
e) 4-[(4-Méthoxyphényl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

Un mélange de 0,5 g (1,32 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 2d, de 0,15 g (2,64 mmoles) de KOH et de 6 ml de DMF est porté 5 heures à 145°. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans l'eau (25 ml) et extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchées sur Na₂SO₄ avant d'être concentrées. On obtient 0,4 g d'un produit identique à celui de l'exemple 1b.

Rendement : 95,1 %

EXEMPLES 3 A 6

Les composés de formule I et II ont été obtenus en opérant comme dans l'exemple 1.

Ex	Formule I	Rdt	RMN (DMSO-D6)	Formule II	Rdt	RMN (DMSO-D6)
3		68.3%	(DMSO-D6) 3.6 (m, 2 H) 3.8 (m, 3 H) 4.7 (m, 2 H) 7.0 (m, 9 H) 7.6 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 2 H) 8.1 (m, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 10.2 (s, 1 H)		15.6%	(DMSO-D6) 3.45 - 3.66 (m, 2 H) 3.8 (m, 3 H) 6.33 - 10.31 (m, 14 H)
4		81.9%	(DMSO-D6) 3.0 (m, 4 H) 3.5 (s, 2 H) 3.7 (m, 7 H) 4.6 (s, 2 H) 6.9 (m, 6 H) 7.2 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.4 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=9.0 Hz, 2 H) 9.9 (m, 2 H)		49.0%	(DMSO-D6) 3.0 (m, 4 H) 3.4 (s, 2 H) 3.7 (m, 7 H) 6.8 (m, 6 H) 7.0 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.1 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.4 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.8 (s, 1 H) 9.8 (s, 1 H)
5		40.8%	(DMSO-D6) 3.6 (s, 2 H) 3.7 (m, 3 H) 4.6 (s, 2 H) 7.0 (m, 5 H) 7.3 (m, 4 H) 7.6 (m, 4 H) 9.9 (s, 1 H) 10.1 (s, 1 H)		34.0%	(DMSO-D6) 3.5 (s, 2 H) 3.7 (s, 3 H) 6.8 (m, 4 H) 7.0 (m, 3 H) 7.1 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.3 (dd, J=7.9 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.8 (s, 1 H) 10.0 (s, 1 H)
6		9.0%	(DMSO-D6) 3.6 (s, 2 H) 3.7 (s, 3 H) 4.6 (s, 2 H) 6.9 (m, 4 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 2 H) 8.0 (m, 1 H) 8.2 (m, 1 H) 8.7 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 9.9 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H)			

EXEMPLE 7

4-(4-Méthoxyphénylamino)benzoate d'éthyle via 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle

5

Une suspension de 400 g (2 moles) de 2-chloro-N-(4-méthoxyphényl)acétamide, de 332,4 g (2 moles) de 4-hydroxybenzoate d'éthyle, de 552,8 g (4 moles) de carbonate de potassium dans 2 l de DMF est portée à reflux 6 h. Ensuite, on élimine sous vide environ 780 ml de DMF et on ajoute 2,4 l d'eau, sur la

10

suspension maintenue à 80°. Après refroidissement, on filtre le précipité formé, qui est ensuite lavé par l'eau, jusqu'à neutralité du filtrat. Après séchage, on obtient 504,8 g d'une poudre beige.

Rendement : 92,9 %

F = 80°C

15

RMN :

(DMSO-D6) : 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 3.7 (s, 3 H); 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.9 (m, 4 H); 7.1 (m, 2 H); 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 8.5 (s, 1 H)

EXEMPLE 8

20

4-[(4-Méthoxyphényl)amino]-N-pyridin-3-ylbenzamide

via 4-{(2[4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-N-pyridin-3-ylbenzamide

25

Sur une solution de 28 g (131 mmoles) de 4-hydroxy-N-pyridin-3-ylbenzamide dans 140 ml de DMF, on ajoute à température ambiante 117,5 g (850 mmoles) de carbonate de potassium. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute en 5 minutes une solution de 26,1 g (131 mmoles) 2-chloro-N-(4-méthoxyphényl)acétamide dissout dans 120 ml de DMF. La suspension obtenue est chauffée à 140-145°C pendant 9 h. Après refroidissement, on distille sous vide pour

Rendement : 63,5 %

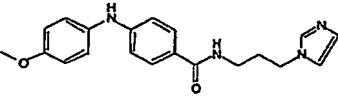
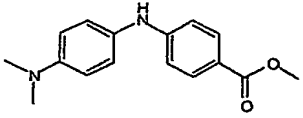
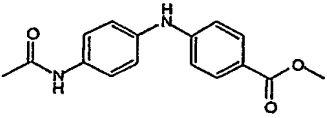
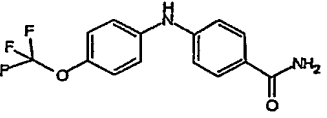
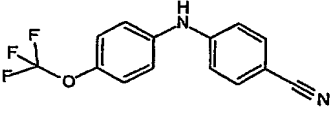
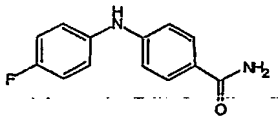
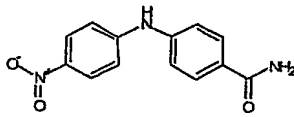
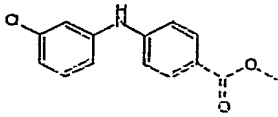
F = 188°C

RMN :

5 (DMSO-D6) : 3.7 (s, 3 H); 6.9 (m, 4 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1 H); 7.8 (d, J=8.8 Hz, 2 H); 8.2 (m, 1 H); 8.3 (m, 1 H); 8.4 (s, 1 H); 8.9 (m, 1 H); 10.1 (s, 1 H)

EXEMPLES 9 A 17

10 Les composés de formule II ont été obtenus via les composés de formule I, en opérant comme dans l'exemple 7 ou 8.

Ex	Formule II	RMN	Rendement
9		(DMSO-D6) 1.9 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.7 (s, 3 H) 4.0 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 7.0 (m, 8 H) 7.7 (m, 3 H) 8.2 (m, 2 H)	70.8%
10		(DMSO-D6) 2.9 (s, 6 H) 3.7 (s, 3 H) 6.8 (m, 4 H) 7.0 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.4 (s, 1 H)	58.4%
11		(DMSO-D6) 2.0 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 7.0 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.1 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.8 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.6 (s, 1 H) 9.9 (s, 1 H)	70.6%
12		(DMSO-D6) 7.2 (m, 7 H) 7.7 (m, J=8.0 Hz, 3 H) 8.7 (s, 1 H)	58.4%
13		(DMSO-D6) 7.1 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 7.6 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 9.0 (s, 1 H)	75.5%
14		(DMSO-D6) 7.1 (m, 7 H) 7.7 (m, 3 H) 8.5 (s, 1 H)	71.8%
15		(DMSO-D6) 7.2 (m, 5 H) 7.9 (m, 3 H) 8.1 (m, 2 H) 9.5 (s, 1 H)	15.7%
16		(DMSO-D6) 3.8 (s, 3 H) 7.1 (m, 6 H) 7.8 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.8 (s, 1 H)	27.6%

EXEMPLE 18

4-(1-{[(4-fluorophényl)amino]carbonyl}propoxy)benzoate de méthyle et 4-[(4-fluorophényl)amino]benzoate de méthyle

5 Sur un mélange de 2,28 g (15 mmoles) de 4-hydroxybenzoate de méthyle, de 13,48 g (98 mmoles) de carbonate de potassium et de 52,5 ml de DMF, on ajoute 3,23 g (15 mmoles) de 2-chloro-N-(4-fluorophényl)butanamide en solution dans 22,5 ml de DMF. Après 2 h de chauffage à 70°C, on ajoute 4,1 g (30 mmoles) de carbonate de potassium avant de chauffer 2 h à 100°C. Une nouvelle addition de
10 K₂CO₃ (6,77 g, 45,4 mmoles) est effectuée avant de chauffer le milieu réactionnel. 10 h à 145°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans 300 ml d'eau, extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par l'eau et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice par un mélange heptane-acétate d'éthyle (2 : 1). On obtient 1,15 g de solide.
15 beige de 4-(1-{[(4-fluorophényl)amino] carbonyl}propoxy)benzoate de méthyle.

Rendement : 23%

RMN :

(DMSO-D₆) : 1.0 (t, J=7.3 Hz, 3 H); 2.0 (m, 2 H); 3.8 (m, 3 H); 4.8 (t, J=6.2 Hz, 1 H); 7.0 (m, 4 H); 7.7 (m, 4 H) ; 10.2 (s, 1 H)

20 et 0,57 g de solide beige de 4-[(4-fluorophényl)amino]benzoate de méthyle

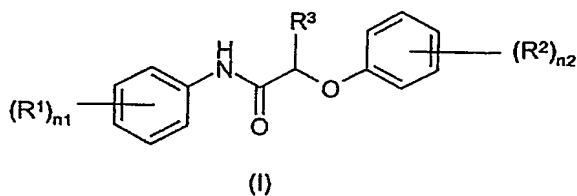
Rendement : 15.5%

RMN :

(DMSO-D₆) : 3.8 (m, 3 H) ; 6.9-7.7 (m, 8 H) ; 8,4 (s, 1H)

REVENDECATIONS

1. Composés de formule générale (I)



dans laquelle :

- 5 R^1 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment parmi -Hal, -O-Alk, -N(Alk)₂, -NH-C(=O)-Alk, -O-C-Hal₃, -NO₂, -NH₂, -NHAlk, -C(=O)Hal, -C(=O)OAlk, -OH, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHAlk, -C(=O)-N(Alk)₂, -NH-(C=O)-OAlk ; -H, -CN, -Alk, -C(=O)Alk, -NAlk-C(O)-O-Alk, -NAlk₂ ;
n₁ = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;
- 10 R^2 , identiques ou différents, choisis indépendamment parmi -X-(C=O)-Y-(A)_n, -CN ;
n₂ = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;
n = 0 quand Y=Hal ; n = 1 quand Y=O ou n=2 quand Y=N ;
X = liaison ou -Alk- ;
Y = -O-, -N-, Hal ;
- 15 A = -H, -Alk, -Alk-Ar, -Alk-Het, -Ar, -Het, Ar et Het pouvant être éventuellement substitué par Het, -Hal ;
 R^3 = -H, -Alk, -NAlk₂, -NHAlk, -NH₂

à l'exception des composés pour lesquels:

- 20 • R^2 = -CN en position 4 (4-CN), n₂=1,
- R^3 =H, n₁=2 et R^1 = (2-NHMe, 5-NO₂); ou
- R^3 =Me, n₁=1 et R^1 = -NH-(C=O)-O-Me;
• R^2 = 4-(-COOH), n₂=1, et
 R^3 = (CH₃)₃-Me, n₁ = 4, et R^1 = (2-OH, 3,5-diCl, 4-F)

2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 tels que :

$R^1 = -\text{Hal}, -\text{O-Alk}, -\text{N(Alk)}_2, -\text{NH-C(=O)-Alk}, -\text{O-C-Hal}_3, -\text{NO}_2$.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle $n1 = 1$.

5

4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :

$R^2 = -(\text{C=O})-\text{NH}_2, -\text{COOH}, -\text{COHal}, -(\text{C=O})-\text{OAlk}, -\text{CN}, -(\text{C=O})-\text{NH-Het},$
 $-(\text{C=O})-\text{NH-Alk-Het}, -\text{Alk}-(\text{C=O})-\text{NH-Phe}, -\text{Alk}-(\text{C=O})-\text{NH-Het},$
 10 $-\text{Alk}-(\text{C=O})-\text{NH-Phe-Hal}, -\text{Alk}-(\text{C=O})-\text{NH-Phe-Het}.$

5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle $n2 = 1$.

15

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle $R^3 = -\text{H}, -\text{Alk}.$

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle $R^1 = -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{O-Me}, -\text{NMe}_2, -\text{NH-C(=O)-Me}, -\text{O-CF}_3, -\text{NO}_2.$

20

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle :

$R^2 = -\text{CN}, -\text{COOH}, -\text{COCl}, -(\text{C=O})-\text{OMe}, -(\text{C=O})-\text{OEt}, -(\text{C=O})-\text{NH}_2, -(\text{C=O})-\text{NH-Py},$
 $-\text{CH}_2-(\text{C=O})-\text{NH-Py}, -(\text{C=O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{Im}, -\text{CH}_2-(\text{C=O})-\text{NH-Phe}, -\text{CH}_2-(\text{C=O})-\text{NH-}$
 25 $\text{Phe-F}, -\text{CH}_2-(\text{C=O})-\text{NH-Phe-Morph}.$

9. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes choisis parmi :

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-N-pyridin-3-ylbenzamide

30

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

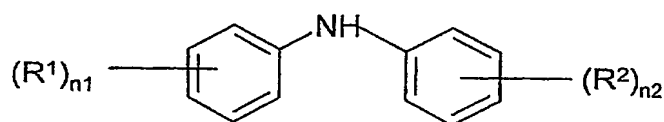
Acide 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque

Chlorure de 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoyle

- 2-(4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthyl}phénoxy)-N-2-méthoxyphényl)-acétamide
 2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-4-morpholin-4-ylphényl)acétamide
 2-[4-(2-anilino-2-oxoéthyl)phénoxy]-N-(4-méthoxyphényl)acétamide
 5 2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-pyridin-3-yl-éthanamide
 4-{2-[(4-Méthoxyphénylamino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle
 N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-{2-[(méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide
 4-{2-[(4-Diméthylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 4-{2-[(4-N-acétylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 10 4-(2-oxo-2-{[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}éthoxy)benzamide
 2-(4-cyanophénoxy-N-[4-(trifluorométhoxy)phényl]acétamide
 4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide
 4-{2-[(4-nitrophényl)amino]-2-oxoéthoxy}(benzamide
 4-{2-[(3-chlorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 15 4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle
 4-(1-{[(4-fluorophényl)amino]carbonyl}propoxy)benzoate de méthyle
 ainsi que leurs sels d'addition.

10. Procédé de préparation des composés de formule générale

20



(II)

caractérisé en ce que l'on met en œuvre un réarrangement de Smiles à partir des composés de formule générale (I)

R^1 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment parmi -Hal, -O-Alk, -N(Alk)₂, -NH-C(=O)-Alk, -O-C-Hal₃, -NO₂, -NH₂, -NHAlk, -COOH, -C(=O)Hal, -C(=O)OAlk, -OH, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHAlk, -C(=O)-N(Alk)₂, -N-(C=O)-OAlk ; -H, -CN, -Alk, -C(=O)Alk, -NAlk-CO-OAlk, -NAlk₂,

5 n_1 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;

R^2 , identiques ou différents, choisis indépendamment parmi -X-(C=O)-Y-(A)_n, -CN ;

n_2 = chiffre entier compris entre 1 et 5 ;

$n = 0$ quand Y=Hal ; $n = 1$ quand Y=O ou $n=2$ quand Y=N ;

X = liaison ou -Alk- ;

10 Y = -O-, -N-, Hal ;

A = -H, -Alk, -Alk-Ar, -Alk-Het, -Ar, -Het, Ar et Het pouvant être éventuellement substitué par Het, -Hal ;

R^3 = -H, -Alk, -NAlk₂, -NHAlk, -NH₂.

15 11. Procédé selon la revendication 10, pour lequel dans les formules générales (I) et (II),

R^1 = -Hal, -O-Alk, -N(Alk)₂, -NH-C(=O)-Alk, -O-C-Hal₃, -NO₂ ;

$n_1 = 1$;

R^2 = -(C=O)-NH₂, -COOH, -COHal, -(C=O)-OAlk, -CN, -(C=O)-NH-Het,

20 -(C=O)-NH-Alk-Het, -Alk-(C=O)-NH-Phe, -Alk-(C=O)-NH-Het,

-Alk-(C=O)-NH-Phe-Hal, -Alk-(C=O)-NH-Phe-Het,

$n_2=1$;

R^3 = -H, -Alk.

25 12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, pour lequel dans les formules générales (I) et (II),

R^1 = -F, -Cl, -O-Me, -NMe₂, -NH-C(=O)-Me, -O-CF₃, -NO₂,

$n_1=1$;

R^2 = -CN, -COOH, -COCl, -(C=O)-OMe, -(C=O)-OEt, -(C=O)-NH₂, -(C=O)-NH-Py, -

30 CH₂-(C=O)-NH-Py, -(C=O)-NH-(CH₂)₃-Im, -CH₂-(C=O)-NH-Phe, -CH₂-(C=O)-NH-Phe-F,

-CH₂-(C=O)-NH-Phe-Morph,

$n2 = 1$;

$R^3 = -H, Et$

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, pour lequel les
5 composés de formule générale (I) sont choisis parmi :

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-N-pyridin-3-ylbenzamide

4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

Acide 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoïque

Chlorure de 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoyle

10 2-(4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthyl}phénoxy)-N-2-méthoxyphényl)-acétamide

2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-4-morpholin-4-ylphényl)acétamide

2-[4-(2-anilino-2-oxoéthyl)phénoxy]-N-(4-méthoxyphényl)acétamide

2-(4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}phényl)-N-pyridin-3-yl-éthanamide

15 4-{2-[(4-Méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}benzoate d'éthyle

N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-4-{2-[(méthoxyphényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide

4-{2-[(4-Diméthylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

4-{2-[(4-N-acétylaminophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

4-(2-oxo-2-{[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}éthoxy)benzamide

20 2-(4-cyanophénoxy-N-[4-(trifluorométhoxy)phényl]acétamide

4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzamide

4-{2-[(4-nitrophényl)amino]-2-oxoéthoxy}(benzamide

4-{2-[(3-chlorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

4-{2-[(4-fluorophényl)amino]-2-oxoéthoxy}-benzoate de méthyle

25 4-(1-{[(4-fluorophényl)amino]carbonyl}propoxy)benzoate de méthyle

ainsi que leurs sels d'addition

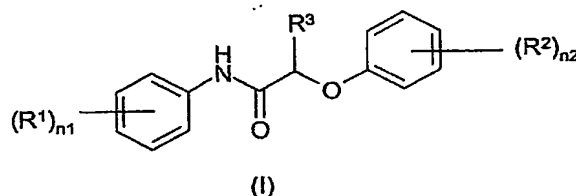
15. Procédé selon la revendication 14, pour lequel la base est choisie parmi la soude, l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de potassium.

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, pour lequel le solvant est choisi
5 parmi les amides.

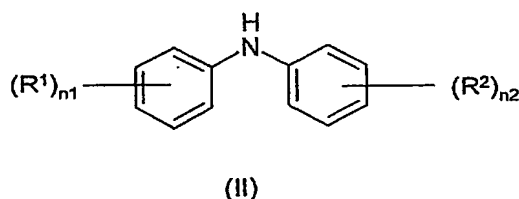
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, pour lequel on opère entre 70° et 160°C.

10 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 12 pour lequel le composé de formule générale (II) est obtenu par mise en oeuvre des composés de formule générale (III) et (IV), tels que définis selon l'une quelconque des revendications 21 à 24, sans isolation du composé (I) intermédiairement formé.

15 19. Utilisation des composés de formule générale (I)

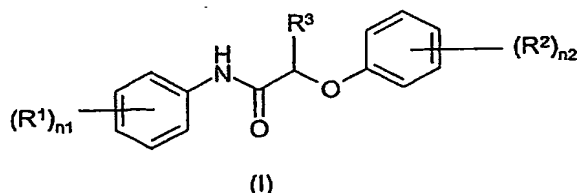


pour la préparation de composés de formule générale (II) :

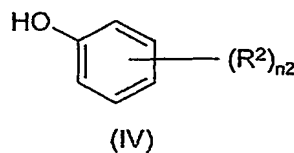
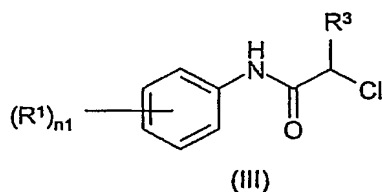


20 dans lesquelles R¹, R², R³, n1 et n2 sont tels que définis dans les revendications 10 à 12.

20. Procédé de préparation des composés de formule générale (I)



caractérisé en ce que l'on met en oeuvre les composés de formule générale (III) et (IV) :



- 5 dans lesquelles R¹, R², R³, n₁ et n₂ sont tels que définis dans les revendications 10 à 12,

et pour lequel on opère en milieu basique, dans un solvant convenable, sous agitation et sous reflux.

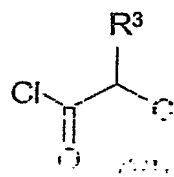
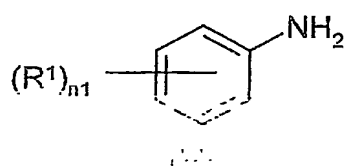
- 10 21. Procédé selon la revendication 20, pour lequel la base est choisie parmi la soude, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de potassium.

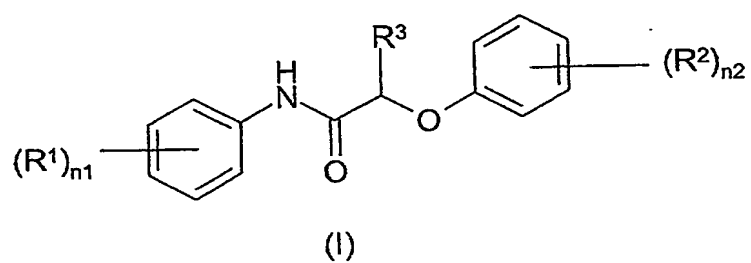
22. Procédé selon la revendication 21, pour lequel le solvant est choisi parmi les amides.

15

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 22, pour lequel on opère entre la température ambiante et 130°C.

- 20 24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 23, pour lequel le composé de formule générale (III) est obtenu par mise en oeuvre des composés de formule générale (V) et (VI) :





dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , $n1$ et $n2$ sont tels que définis dans les revendications 10 à 12,
 susceptibles d'être obtenus par le procédé selon l'une quelconque des
 5 revendications 21 à 24.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 © W / 210103



Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 03P0293
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 13952

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux dérivés de phénoxyacétamides et leur utilisation pour la préparation de diphénylaminés.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		LARDY
Prénoms		Claude
Adresse	Rue	84, Bd Ambroise Paré
	Code postal et ville	69008 LYON FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		BOUDET
Prénoms		Bernard
Adresse	Rue	98, rue du Faubourg d'Orléans
	Code postal et ville	45300 PITHIVIERS FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.